

Untersuchung zur Prostaglandinbildung
beim Menschen unter Nahrungskarenz,
isolierter Zufuhr von Fett oder Kohlenhydraten,
sowie unter Linolensäurezufuhr

Reinhold Wallner

1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0068

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. N. Zöllner

Untersuchung zur Prostaglandinbildung beim Menschen unter
Nahrungskarenz, isolierter Zufuhr von Fett oder Kohlenhydraten,
sowie unter Linolensäurezufuhr.

Inaugural - Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
in der Humanmedizin
an der Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von Reinhold Wallner
aus Kelheim

1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Wolfram
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.3.1982



Inhaltsverzeichnis

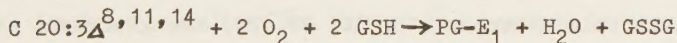
Einleitung	S. 1
Methodik	
1. Ernährungsexperimente	S. 5
1.1 Nulldiät	S. 5
1.2 Zufuhr von 80 g Kohlenhydraten	S. 6
1.3 Zufuhr von 36 g Fett	S. 6
1.4 Freie Kost und Zugabe von 20 g Linolen- säure	S. 6
2. Sammeln des 24 Std.-Urins	S. 6
3. Bestimmung der Tetranorprostansäure(TNPA)- ausscheidung im Urin	S. 7
4. Ergebnisse	
In TNPA umwandelbare Prostaglandinmetabo- lite im 24 Std.-Urin unter	
4.1 Nulldiät	S. 12
4.2 Kohlenhydratzufuhr	S. 13
4.3 Linolsäurezufuhr	S. 14
4.4 freier Kost mit einem Linolsäuregehalt von 10 g/d und Zugabe von 20 g Linolen- säure	S. 15
4.5 Circadiane Messung von TNPA	S. 16
5. Diskussion	
5.1 Zeitpunkt der Abnahme der TNPA im 24 Std.- Urin	S. 17
5.2 Wirkung der Kohlenhydratzufuhr auf den Prostaglandinumsatz	S. 20

5.3 Wirkung der Linolsäurezufuhr auf den Prostaglandinumsatz	S. 21
5.4 Wirkung der Linolensäure auf den Prostaglandinumsatz	S. 23
5.5 Circadiane Ausscheidung von Prostaglandin-Urinmetaboliten, die sich in TNPA umwandeln lassen	S. 27
6. Zusammenfassung	S. 29
Tabellen und Graphiken	S. 30
Literatur	S. 38

Prostaglandine (PG) sind eine Gruppe von chemisch verwandten, zyklischen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Sie kommen ubiquitär in fast allen Gewebsflüssigkeiten und Organen vor. Ihre Rolle im Stoffwechsel ist noch nicht geklärt, obwohl zahlreiche Wirkungen in vitro und im Tierversuch gefunden wurden. 1964 entdeckten Van Dorp (43) und Bergström (6) unabhängig voneinander, daß sich Dihomo - γ -linolensäure (20:3, $\Delta^{8,11,14}$) und Arachidonsäure (20:4, $\Delta^{5,8,11,14}$) durch Inkubation mit Samenbläschenhomogenisat des Schafes in PG-E₁ und PG-E₂ umwandeln ließen. Auch PG-F konnte auf diese Weise hergestellt werden.

Das prostaglandinbildende Enzymsystem, welches zusammenfassend als Prostaglandinsynthetase bezeichnet wird, befindet sich in der mikrosomalen Zellfraktion. Es enthält Oxydasen und Reduktasen.

In Anwesenheit von Glutathion (GSH) läuft die Reaktion spezifisch und mit hoher Ausbeute in Richtung PG-E.



Nach Versuchen mit markierten Verbindungen bei der Ratte fand Mead (31), daß Arachidonsäure aus Linolsäure durch Kettenverlängerung um zwei Kohlenstoffatome und durch die Einfügung von zwei Doppelbindungen entsteht. Dabei wird Linolsäure als Coenzym-A-Verbindung in Arachidonsäure umgewandelt. Dafür wird nur freie Säure verwendet, nicht deren Methylester oder in Lecithin veresterte Säure. Die Linolsäure muß deshalb erst aus den Phospholipiden

freigesetzt werden (30,45).

Nugteren (35) und Stoffel (40) untersuchten die enzymatischen Umwandlungen in vitro. Für die Dehydrierung waren O_2 und NADPH, für die Kettenverlängerung Malonyl-CoA und NADPH, oder Acetyl-CoA, ATP und ein biotinhaltiges Enzym notwendig.

Abb. 1 zeigt die Verstoffwechselung der Linolsäure im Organismus.

Prostaglandine werden bei Bedarf synthetisiert und nicht im Organismus gespeichert. Da sie durch eine prostaglandinspezifische Dehydrogenase sehr rasch abgebaut werden, ist ihre Wirkung nur von kurzer Dauer. Gelangen sie in den Kreislauf, wird der größte Teil während einer Passage durch die Lungen abgebaut.

Werden radioaktiv markierte Prostaglandine intravenös gegeben, so findet man den größten Teil der Radioaktivität binnen 30 min. in polaren Abbauprodukten der Prostaglandine im Urin.

Dies wurde bei Ratten (19) und Kaninchen (41) im Tierversuch, aber auch beim Menschen (15, 16, 17, 21) nachgewiesen.

Die meisten Autoren (5, 14, 18, 21, 36) nehmen deshalb an, daß endogen gebildete Prostaglandine in gleicher Weise ausgeschieden werden.

Schwedische Wissenschaftler klärten die Struktur einer Anzahl von Urinmetaboliten der Prostaglandine bei Mensch und Tier auf (15, 16, 17, 19, 41).

Verschiedene Abbauschritte wurden beschrieben. Hierzu gehören eine Dehydrierung der Hydroxygruppe in C_{15} Stellung

zu einer Ketogruppe und eine Reduktion der Δ^{13} Doppelbindung, die Oxydation mit Abgabe von 1 oder 2 C_2 -Einheiten von der Carboxylseitenkette her oder auch eine ω -Oxidation (2, 3, 20). Als Hauptendprodukte des Metabolismus der PG- E_1 , E_2 , F_{1d} , F_{2d} konnte Hamberg et al (24, 23, 39) beim Menschen zwei Hydroxy-diketo-tetranorprostanoidsäuren nachweisen. Nüchteren gelang es, mehrere C_{16} -Urinmetabolite der Prostaglandine in ein gemeinsames Derivat durch chemische Umsetzungen zu überführen (36). Durch die Reduktion der organischen Bestandteile mit Natriumborhydrid, nachfolgenden Behandlungen mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure und mit Zink in Methanol-Salzsäure konnten PG-Metabolite im Urin in stabile Dimethyltetranorprostandisäure umgewandelt werden. Deren Bestimmung ist ein Maß für die Bildung von Prostaglandinen im Körper. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren werden nahrungsabhängig in Zellmembranen eingebaut. Ahrens und Spritz (4) und Fairhurst und Waterhouse (11) beobachteten eine Verringerung der Linolsäure in den Plasmalipoiden unter einer extrem fettarmen Kost. Das Fettsäurespektrum der Serumtriglyceride wird durch die nahrungsabhängige Fettzufuhr binnen Stunden verändert. Die Messung des Linolsäuregehalts der Serumcholesterinester ist als Parameter für die Linolsäureversorgung über Wochen besonders geeignet (50, 51). Da Linolsäure Ausgangssubstanz für die Bildung von Prostaglandinvorläufern ist, kann durch ihre Zufuhr auch die Prostaglandinbildung beeinflusst werden. Eine unterschiedliche Verfügbarkeit von Vorläufersubstanzen

kann die Prostaglandinsynthese verändern.

Durch orale Zufuhr von Äthyl-Arachidonsäure fand Seybert (38) bei weiblichen Versuchspersonen eine höhere Ausscheidung von 7 α -Hydroxy-5,11-diketo-tetranorprostan-1,16-disäure, dem Hauptendprodukt von PG-E₂ im Urin.

In weiteren Untersuchungen zeigte Zöllner et al (52), daß unter einer isokalorischen, fettfreien und damit linolsäurefreien Formeldiät nicht nur der Linolsäuregehalt der Cholesterinester, sondern auch die Ausscheidung der Prostaglandinmetaboliten und somit auch der Prostaglandinumsatz beim Menschen abnimmt. Dies kann einerseits von der Linolsäurezufuhr, aber auch durch die Hemmung der Lipolyse bei einer isokalorischen Kohlenhydratzufuhr bedingt sein. Um eine blockierte Fettsäuremobilisation als Ursache auszuschließen, sollte die Bestimmung der Prostaglandinmetaboliten unter Nulldiät erfolgen.

Thomasson (42) fand an der Ratte, daß Arachidonsäure die höchste biologische Aktivität in der Verhütung von Mangelerscheinungen hatte. δ -Linolensäure war etwa gleich wirksam wie Linolsäure, α -Linolensäure (18:3, ω -3) dagegen war jedoch kaum wirksam. Weiterhin ist aus in vitro Untersuchungen bekannt, daß Fettsäuren vom Linolensäuretyp (ω -3) wesentlich langsamer zu Prostaglandinen der 3-er Serie umgesetzt werden (26, 33). Hierdurch kommt es in vitro zu einer Hemmung der Prostaglandinsynthetase durch die Fettsäuren vom Linolensäuretyp, und somit zu einer Abnahme des Prostaglandinumsatzes. Bisher ist nichts in der Literatur darüber be-

kannt, ob die Fettsäuren vom Linolensäuretyp auch in vivo beim Menschen zu einer Abnahme des Prostaglandinumsatzes führen. Um diese Frage zu untersuchen, erhielten zwei Versuchspersonen 36 g Leinöl zu einer herkömmlichen Kost.

1. Ernährungsexperimente

Alle Versuchspersonen waren über den Ablauf und den Zweck der Untersuchung genau informiert. Sie gingen während der Versuchsdauer ihren gewohnten Arbeiten nach. Zwei Tage vor Versuchsbeginn wurden alle erforderlichen Kontrolluntersuchungen durchgeführt, und im 24 Std.-Urin der Versuchspersonen die TNPA-Menge unter freier Kost gemessen.

1.1) Totale Nahrungskarenz

Zwei weibliche und eine männliche normalgewichtige Versuchsperson (Tab. 1) nahmen drei Tage nur energiefreie Flüssigkeit zu sich. Die Versuchspersonen tranken so viel kalorienfreie Flüssigkeit, daß die 24 Std.-Urinmenge über zwei Litern lag. Täglich wurde das körperliche Befinden registriert, der Blutdruck, das Körpergewicht und die 24 Std.-Urinmenge bestimmt. Die Nierenfunktion und die Serumelektrolyte wurden kontrolliert.

1.2) Zufuhr von 80 g Kohlenhydraten

Nach den drei Tagen Nahrungskarenz erhielten die drei Versuchspersonen eine Kohlenhydratzufuhr, die einer 20 g Linolsäure enthaltenden Fettmenge isokalorisch war. Hierdurch sollte festgestellt werden, ob die Ausscheidung von

Prostaglandinmetaboliten durch eine Kalorienzufuhr von 328 kcal pro Tag verändert wird. Die Kohlenhydrate wurden als Gelatinepudding mit Vanille oder Karamelgeschmack gegeben. Die übrige Versuchsanordnung war wie während der Nahrungskarenz.

1.3) Zufuhr von 36 g Fett

Die drei Versuchspersonen erhielten drei Tage lang 36 g Distelöl pro Tag, mit einem Linolsäuregehalt von 20 g (Abb. 2 und Tab. 2) in einem fettarmen Joghurt. Die übrigen Versuchsbedingungen entsprachen wieder denen unter Nulldiät.

1.4) Freie Kost und Zugabe von 20 g Linolensäure

Zwei Versuchspersonen (B und C, Tab. 2) nahmen 12 Tage lang zu einer fettarmen herkömmlichen Kost, die etwa 10 g Linolsäure bei einem Fettanteil von etwa 30 % Energie% enthielt, täglich 36 g Leinöl mit einem Linolensäuregehalt von 20 g/die zu sich. Am letzten und vorletzten Tag der Versuchsperiode wurde die Ausscheidung von in TNPA umwandelbaren Prostaglandinmetaboliten gemessen.

2. Sammeln des 24 Std.-Urins

Der 24 Std.-Urin wurde jeweils von 7⁰⁰ bis 7⁰⁰ ohne Konservierungszusatz gesammelt. Nach Bestimmung der Gesamtmenge wurden 2 Proben zu je 100 ml bei - 20°C bis zur Bestimmung der TNPDa gelagert. Am ersten Tag der Nulldiät und am zweiten Tag der 20 g Linolsäurezufuhr wurde der Urin in 8-Stunden-Portionen fraktioniert (7⁰⁰-15⁰⁰, 15⁰⁰-23⁰⁰, 23⁰⁰-7⁰⁰)

gesammelt, um Änderungen der Ausscheidung von Prostaglandinmetaboliten zeitlich genauer erfassen zu können.

3. Bestimmung der Tetranorprostandisäureausscheidung im

Urin

Die Bestimmung der Tetranorprostandisäure erfolgte mit geringen Änderungen nach einem von Nugteren angegebenen Verfahren. (36). Jeder Probe werden 0,5 ml einer Standardlösung $[5,6 (n)]^3\text{H-PGE}_1$, entsprechend einer Radioaktivität von $2 \times 10^4 \text{ dpm}$, zugegeben. Mit Stickstoff wird das Lösungsmittel entfernt. Die Ausbeute wird durch die Bestimmung des Verlustes an Tritium markierten PGE_1 gemessen.

Die tiefgefrorenen Urinproben der Versuchspersonen werden aufgetaut und zentrifugiert. 30 ml des Überstands, entsprechend einer Kreatinmenge von etwa 30 mg, werden in einen 50 ml Zylinder mit Schliff gegeben, in dem sich $2 \times 10^4 \text{ dpm}$ $[5,6 (n)]^3 \text{H-PGE}_1$ befinden.

Durch Schütteln löst sich das Tritium markierte PGE_1 in der Probe, der anschließend 8 Tropfen einer 10% Antifoamlösung zugegeben werden, um bei den nachfolgenden Reduktionsschritten eine übermäßige Schaumbildung zu verhindern.

3.1) Reduktion der Hydroxy - und Ketogruppen und Abtrennung der organischen Urinbestandteile

In einem 50 ml Standzylinder werden 1,5g Natriumborhydrid mit 30 ml 0,2 n NaOH gelöst. Von dieser Lösung gibt man 5 ml zu der Urinprobe und läßt diese 15 min im Wasserbad bei 20° stehen.

Danach wird der Urin durch die tropfenweise Zugabe von 1 ml 37% HCL auf einen $\text{pH} < 3$ eingestellt. Der pH Wert wird mit Universalindikatorpapier kontrolliert.

Die Abtrennung der organischen Bestandteile des Urins erfolgt mit einer 8 g Amberlite XAD-2 Säule mesh 100-300. Die Säule wird mit 60 ml Aqua bidest vorgewaschen. Dann wird der Urin über die Säule gegeben, und die anorganischen Bestandteile mit 60 ml Aqua bid. von der Säule gewaschen. Mit 30 ml Methanol werden die organischen Bestandteile von der Säule eluiert, und das Eluat im Wasserbad bei 65°C unter N_2 zur Trockne gebracht.

Die weitere Reduktion der organischen Bestandteile des Urins erfolgt mit Jodwasserstoffsäure und mit unterphosphoriger Säure. Hierzu werden für sechs Proben 30 ml 67% HJ und 0,9 ml 50% H_3PO_2 in einen 50 ml Zylinder pipettiert und eine Std. stehen gelassen. Zu dem unter N_2 getrockneten Produkt, welches eine bräunliche Farbe hat, werden 5 ml der HJ/ H_3PO_2 Lösung gegeben. Die Zylinder werden fest verschlossen und im Wasserbad bei 60°C 15-20 min lang erhitzt. Danach werden sie im Eiswasser rasch abgekühlt, um den Reaktionsprozeß zu unterbrechen. Unter dem Abzug wird das Reaktionsprodukt mit Aqua bid. auf 20 ml und dann mit Chloroform auf 35 ml aufgefüllt. Nach kräftigem Schütteln wird die Phasentrennung abgewartet, und mit der Wasserstrahlpumpe die obere Wasserphase mit etwaigen Verunreinigungen abgesaugt. Durch Zugabe von 5 ml NaHSO_3 und mehrfaches Schütteln löst sich überschüssiges Jod in einer weiteren oberen Phase, die wieder abgesaugt wird,

nachdem sich das Chloroform abgesetzt hat. Mit Stickstoff wird das Reaktionsprodukt bei 55°C im Wasserbad zur Trockne gebracht.

3.2) Methylierung der Carboxylgruppen

Hierzu werden 40 mg Zinkstaub und 1 ml Methanol, sowie 0,1 ml 37% HCL verwendet. Die fest verschlossenen Zylinder werden dann eine Stunde bei 70°C in das Wasserbad gestellt. Die Methylierung wird durch Abkühlen im kalten Wasser abgeschlossen. Mit 3 ml Aqua bidest und 4 ml Petroläther werden die organischen Bestandteile extrahiert, wobei die obere Petrolätherphase in Reagenzgläser mit Schliff pipettiert wird. Der Extraktionsschritt wird noch einmal mit 4 ml Petroläther wiederholt.

Noch vorhandenes Zink wird bei 500 U über 4 min abzentrifugiert, und der Überstand in spitze Reagenzgläser übergeführt und mit N₂ auf 1/2 ccm eingeengt.

3.3) Dünnschichtchromatographische Trennung

1 ml der Dimethyl-Tridekan- und Tetradecandisäure Standardlösung, die je 100 µg der Dimethyl-Dicarbonsäuren pro ml enthält, wird dem Produkt zugegeben. Das Lösungsmittel wird unter einem Stickstoffstrom entfernt und das Produkt mit 200 µl Chloroform : Methanol : 9 : 1 (V:V) aufgenommen.

Die Lösung wird dann als ungefähr 3 cm lange Bande auf Schleicher-Schüll Kieselgelplatten aufgetragen. Substanzreste werden durch dreimaliges Nachwaschen mit Chloroform : Methanol : 9 : 1 (V:V) ebenfalls auf die Kieselgelplatten gebracht.

Als Markierung für das Derivat von $[5,6(n)]^3$ H-PGE₁ wird auf

den Platten seitlich Methylstearat (St) aufgetragen (Abb.3). Eine Dünnschichtkammer wird mit 40 ml Chloroform und 60 ml Petroläther als Laufmittel beschickt und etwa eine Stunde aequilibriert. Die Platten werden auf eine Laufstrecke von 15 cm darin entwickelt und unter dem Abzug getrocknet. Mit einer 2% Dichlorofluoreszein-Äthanollösung werden die Platten besprüht. Unter einer 242 nm UV-Lampe können die fluoreszierenden Banden lokalisiert werden (Abb.3).

Die Bande mit dem Methylester (M) von $^3\text{H-PGE}_1$ und die Bande mit dem Dimethylester ($D_1 + D_2$) der Tridecan- und Tetradecandisäure werden abgekratzt, wobei man die Tetradecandimethylesterbande vollständig erfaßt, von der Tridecandimethylesterbande aber etwas beläßt, um Verunreinigungen zu vermindern. Beide Banden (M und $D_1 + D_2$) werden in Reagenzgläsern mit Schliff mit je 5 ml Diäthyläther eluiert und 10 min bei 3000 U zentrifugiert. Der Diäthyläther wird in Reagenzgläser mit Schliff übergeführt und der Eluationsschritt wiederholt. Anschließend wird der Diäthyläther mit N_2 vertrieben. Die Methylester von $^3\text{H-PGE}_1$ (M) werden mit 1 ml Heptan aufgenommen und davon 1/2 ml zur Bestimmung der Ausbeute der Methode in Szintillationsgläser überpipetiert. Die Zählung erfolgt nach Zugabe von 10 ml Toluol-Szintillationsflüssigkeit mit einem Flüssigkeits-Szintillations-Spectrometer der Fa Packard, Downers Grove, Ill. Die Dimethylesterprodukte ($D_1 + D_2$) werden mit 1/2 ml Heptan aufgenommen und dreimal mit je 1/2 ml Heptan in kleine Vials übergeführt. Dort werden sie auf etwa 300 μl

für die gaschromatographische Analyse eingeengt.

4. Ergebnisse

4.1) Einfluß der Nulldiät

Die in Tetranorprostandinsäure umformbare Menge von Urin-metaboliten der Prostaglandine (TNPA-UM) lag am ersten Tag zwischen $285\mu\text{g}$ bei Versuchsperson B und $400\mu\text{g}$ bei Versuchsperson A.

Die Werte des zweiten Tages lagen bei Versuchsperson A mit $549\mu\text{g}$ und bei C mit $429\mu\text{g}$ deutlich über dem Vortageswert, während B mit $297\mu\text{g}$ eine dem Vortag ähnliche Ausscheidung hatte.

Der dritte Tag ergab bei allen drei Versuchspersonen eine erniedrigte Ausscheidung von TNPA-UM, die bei A $268\mu\text{g}$, bei B $208\mu\text{g}$ und bei C $140\mu\text{g}$ betrug. Dies bedeutet gegenüber dem ersten Tag eine Abnahme um 33% für A, um 27% für B und um 60% für C.

4.2) Einfluß der Kohlenhydratzufuhr

Am ersten Tag der Kohlenhydratzufuhr sanken die TNPA-UM im Urin bei allen drei Versuchspersonen weiter ab und boten bei A mit $153\mu\text{g}$ und bei C mit $141\mu\text{g}$ die niedrigsten Werte in dieser Periode.

Am zweiten Tag dieser Versuchsperiode waren die TNPA-UM bei Versuchsperson A mit $271\mu\text{g}$ deutlich höher, blieben bei Versuchsperson C mit $159\mu\text{g}$ annähernd gleich, während Versuchsperson B mit $94\mu\text{g}$ die niedrigste TNPA-Ausscheidung des ganzen Versuchs hatte. Insgesamt lagen die TNPA-UM zwar über dem Vortageswert, aber noch unter dem letzten Wert der Periode mit völliger Nahrungskarenz.

Der dritte Tag ergab bei allen drei Versuchspersonen eine Zunahme der Prostaglandinmetaboliten und die höchsten TNPA-Ausscheidungen in dieser Periode mit $307\mu\text{g}$ bei A, $253\mu\text{g}$ bei B und $485\mu\text{g}$ bei C. Somit lag der Schlußwert der Kohlenhydratzufuhr mit einem Durchschnittswert von $280\mu\text{g}$ um 37% über dem Schlußwert der O-Diät.

Ein Wert lag mit $485\mu\text{g}$ extrem hoch. Da dieser Tag auf einen Sonntag fiel, und auch die Gewichtskurve am Einhalten der Versuchsbedingungen zweifeln läßt, wurde dieser Wert nicht zur Berechnung des Durchschnittswertes verwendet.

4.3) Einfluß der Linolsäurezufuhr bei totaler Nahrungskarenz

Bei isolierter Zufuhr von 20 g Linolsäure erbrachte der erste Tag wieder eine Abnahme der TNPA-UM. Mit durchschnittlich $239\mu\text{g}$ lagen sie unter dem letzten Wert der Kohlenhydratperiode, wobei die Versuchspersonen A und C mit $212\mu\text{g}$ und $214\mu\text{g}$ deutlich unter dem Wert der Vorperiode lagen, und auch die niedrigsten Werte dieses Versuchsabschnittes hatten. Bei Versuchsperson B lag der Wert des ersten Tages mit $292\mu\text{g}$ etwas höher als in der Vorperiode, der niedrigste Wert wurde von ihr dann am zweiten Tag erreicht.

Insgesamt stiegen am zweiten Tag die Werte mit durchschnittlich $275\mu\text{g}$ wieder an, lagen aber immer noch unter denen des letzten Kohlenhydrattages.

Am dritten Tag der Linolsäureperiode hatten alle drei Versuchspersonen mit $471\mu\text{g}$, $392\mu\text{g}$ und $364\mu\text{g}$ die höchsten Werte dieses Versuches. Durchschnittlich wurden $409\mu\text{g}$ TNPA-UM gemessen.

Vergleicht man die Summe aller PG-Metaboliten der Kohlenhydratperiode mit $1993\mu\text{g}$ und die der Linolsäureperiode mit $2770\mu\text{g}$, so ergibt sich für die letztere trotz gleichbleibender Kalorienzufuhr eine erhöhte TNPA-UM (+39%). Somit muß auch eine gesteigerte Prostaglandinbildung im Körper angenommen werden.

4.4) Tetranorprostandinsäureausscheidung unter freier Kost mit einem Linolsäuregehalt von 10 g/d und Zugabe von 20 g Linolensäure

Zwei Versuchspersonen erhielten im letzten Teil des Versuches zusätzlich zur normalen Kost 20 g α -Linolensäure.

Nach 11 Tagen hatten die Versuchspersonen B und C $97\mu\text{g}$ und $193\mu\text{g}$ TNPA-Metabolite im 24 Std.-Urin.

Am 12. Tag dieser Versuchsperiode fanden sich $203\mu\text{g}$ und $194\mu\text{g}$ TNPA-UM. Unter dieser Kostform mit Zulage von 20 g Linolensäure kam es im Vergleich zu dem Wert bei Beginn des Versuches zu einer Senkung der TNPA-UM bei Versuchsperson B um 29%, bei Versuchsperson C um 44% am letzten Tag des Versuches.

4.5) Circadiane Messung von TNPA

An je einem Tag der Periode mit völliger Nahrungskarenz und der Periode mit Linolsäurezufuhr wurde der Urin in drei Portionen gesammelt. Daher können die TNPA-UM während der Perioden von 7⁰⁰-15⁰⁰, 15⁰⁰-23⁰⁰, und von 23⁰⁰-7⁰⁰ verglichen werden.

Die fraktionierte Sammlung am ersten Tag der Nahrungskarenz zeigt für alle drei Versuchspersonen in der ersten Fraktion die höchste TNPA-UM Ausscheidung mit 186, 180 und 216 μg . Diese nimmt einheitlich in der zweiten Fraktion auf 181, 65 und 102 μg ab. Bei allen Versuchspersonen erreicht die TNPA-Ausscheidung in der Nachtperiode von 23⁰⁰-7⁰⁰ mit 33, 40 und 28 μg den niedrigsten Wert.

Auch die fraktionierte Sammlung am zweiten Tag der Ernährungsperiode mit 20 g Linolsäurezufuhr bietet bei zwei Versuchspersonen in der ersten Portion von 7⁰⁰-15⁰⁰ mit 100 μg und 114 μg die höchsten TNPA-UM Werte, während bei A in der ersten und zweiten Fraktion die TNPA-Ausscheidung mit 107 und 105 μg in etwa gleich bleibt. Die Versuchspersonen B und C weisen in der zweiten Portion einen Abfall auf 63 bzw. 64 μg auf. Die dritte Fraktion ergibt für A eine Steigerung auf 140 μg TNPA-UM, für B einen leichten Anstieg auf 81 μg und für C den niedrigsten Wert mit 51 μg .

5. Diskussion

5.1) Zeitpunkt der Abnahme der TNPA im 24 Std.-Urin

Friedemann (13) beschrieb bei Kindern, welche sich infolge langdauernder parenteraler Ernährung im Linolsäuremangel befanden, eine verminderte Prostaglandin -E Bildung.

Unter einer isokalorischen, linolsäurefreien Formeldiät zeigten gesunde Versuchspersonen eine Abnahme des Prostaglandinumsatzes, gemessen als TNPA im Urin, binnen 24 Stunden (1). In dieser Situation besteht neben der Nahrungskarenz an Linolsäure auch eine blockierte Fettsäuremobilisation aus dem Fettgewebe durch die isokalorische Nahrungszufuhr.

Der Einfluß einer Änderung der Precursorsubstanz auf die Prostaglandinsynthese beim Menschen ist bisher nicht untersucht worden. Um die Hemmung der Lipolyse durch Kohlenhydratzufuhr auszuschließen, erfolgte der erste Teil unseres Versuches in absoluter Nahrungskarenz.

Bei Ausgangswerten zwischen $285\mu\text{g}$ und $400\mu\text{g}$ war die TNPA-Ausscheidung am zweiten Tag der O-Diät bei Versuchsperson B gleich, bei Versuchsperson A und C höher als am ersten Tag.

Am dritten Tag der Nahrungskarenz sanken die TNPA-UM auf $268\mu\text{g}$, $208\mu\text{g}$ und $140\mu\text{g}$.

Die Verminderung der Ausscheidung am dritten Tag auf 60% des Ausgangswertes zeigt nun, daß die Abnahme der Prostaglandin-metaboliten im Urin nach zwei Tagen ohne Linolsäurezufuhr beginnt.

Unsere Werte bestätigen die Befunde von Nugteren, der bei Normalpersonen durchschnittlich $300 \mu\text{g} \pm 100 \mu\text{g}$ TNPA-UM fand. (36), und von Zöllner (52), der Normalwerte von $306 \mu\text{g}$, und nach zwei Wochen ohne Linolsäurezufuhr, eine Ausscheidung von $92 \mu\text{g}$ TNPA-UM ermittelte. Unsere Ergebnisse zeigen auch, daß sich beim Menschen die Prostaglandinsynthese schon durch sehr kurze Perioden geänderter Linolsäurezufuhr beeinflussen läßt, ohne daß die aus dem Fettgewebe mobilisierte Linolsäure ausreicht, um normale Werte aufrechtzuerhalten.

Untersuchungen der Fettsäuren in den Cholesterinestern des Plasmas haben gezeigt, daß der Linolsäureanteil bei schwerverletzten Patienten mit Polytrauma (47, 49) binnen Stunden abnimmt. Auch unter totaler Nahrungskarenz ist ein Linolsäureabfall anzunehmen, da die Freisetzung der Linolsäure aus dem Fettgewebe möglicherweise nicht ausreicht, um normale Serumspiegel zu erhalten (48). Unter Umständen besteht auch ein Zusammenhang mit der Annahme der Autoren Hirsch et al (25) und Fleischmann et al (12), die vermuten, daß neben der stabilen Reserve an Linolsäure im Depotfett noch ein kleineres, labiles Compartment mit einer Umsatzrate von etwa drei Tagen besteht.

Vergleicht man die Schlußwerte der einzelnen Ernährungsperioden mit den Ausgangswerten, so ergibt sich am Ende der totalen Nahrungskarenz ein Abfall der TNPA-UM um durchschnittlich 40%. Am Ende der subkalorischen Kohlenhydratperiode erreicht die Ausscheidung der TNPA fast wieder die Höhe der Ausgangswerte und erfährt bei isokalorischer Linolsäurezufuhr eine Steigerung der PG-Metabolite im Urin.

Wenn die Ausscheidung von Prostaglandinmetaboliten und damit auch die Prostaglandinsynthese nur von der oralen Linolsäurezufuhr und nicht von anderen Faktoren beeinflusst wird, läßt sich daraus die erniedrigte TNPA-Ausscheidung am Ende der totalen Nahrungskarenz folgern, wobei die aus dem Fettgewebe mobilisierten Linolsäurevorräte zumindest kurzfristig ausreichen, um eine verminderte PG Bildung aufrechtzuerhalten. Eine erhöhte Linolsäurezufuhr bewirkt demnach auch erhöhte TNPA-UM, wie unsere Versuchsperiode mit 20 g Linolsäurezufuhr zeigt.

5.2) Wirkung der Kohlenhydratzufuhr auf den Prostaglandinumsatz

Durch Energiezufuhr wird die endogene Lipolyse gehemmt, und es werden weniger Fettsäuren aus dem Fettgewebe freigesetzt. Diese Hemmung ist weitgehend unabhängig von der Art des zugeführten Nährstoffes. Ob eine Linolsäurezufuhr durch subkalorische Fettzufuhr einen Einfluß auf den Linolsäuregehalt des Plasmas oder auf die Prostaglandinbildung hat, ist bisher noch nicht untersucht. Wir haben deshalb die in TNPA umformbaren Prostaglandinmetaboliten im Tagesurin unter isolierter Kohlenhydrat- oder Fettzufuhr gemessen. Die Energiezufuhr war während beider Versuchsperioden gleich (Abb.3). Die Gabe von 80 g Kohlenhydraten führte nach einer Periode totaler Nahrungskarenz zu einem Anstieg der TNPA-Ausscheidung. Eine kohlenhydratreiche und linolsäurearme Ernährung bedingt eine vermehrte körpereigene Synthese gesättigter und einfach ungesättigter Fettsäuren. Hierdurch wird eine Abnahme der PG-Precursorsubstanzen im Plasma und in den Geweben bewirkt. Da die Verfügbarkeit der PG-Vorläufersubstanzen ein geschwindigkeitsbestimmender Schritt in der Prostaglandinsynthese ist, kann hierdurch eine Verminderung der PG-Synthese vermutet werden.

5.3) Wirkung der Linolsäurezufuhr auf den Prostaglandin- umsatz

Linolsäure ist die Hauptvorstufe für die Prostaglandinsynthese beim Menschen.

Wolfram et al (48) ermittelte den Linolsäuretagesbedarf des Menschen mit einem Mittelwert von 6,5 g. Die Zufuhr von knapp über 10 g Linolsäure pro Tag hält den Linolsäurespiegel in den Cholesterinestern konstant (48). Weniger als 0,2 g Linolsäure pro Tag führten zu einem deutlichen Abfall der Linolsäure in den Serumcholesterinestern.

Fröhlich (14) und Zusman (53) zeigten, daß die Applikation von Arachidonsäure über die Nierenarterie im Tierversuch zu einer gesteigerten PG-Bildung in den Nieren führt. Verschiedene Autoren erzielten durch eine gesteigerte Zufuhr von Vorstufen der PG im Perfusat isolierter Organe ebenfalls eine erhöhte PG-Bildung im Herz (32), in der Lunge (34) und in der Magenschleimhaut.

Zöllner et al zeigte in einem Ernährungsversuch, daß eine linolsäurefreie Ernährung eine Abnahme der PG-Metaboliten im Urin bewirkt, durch eine linolsäurereiche Ernährung erhöht sich die Ausscheidung von TNPA-UM.

Die Gabe von 20 g Linolsäure brachte in unserem Versuch eine Steigerung der TNPA-UM, und damit wohl auch der Prostaglandinsynthese, welche sich aus einer vermehrten Zufuhr von Vorstufen der Prostaglandinsynthese erklärt.

Obwohl die Ernährung in diesem Teil des Versuches nicht iso-

kalorisch war, muß man in Anbetracht der Steigerung der TNPA-UM gegenüber der isokalorischen Kohlenhydratperiode, ja sogar gegenüber den Ausgangswerten, annehmen, daß ein Teil der zugeführten Linolsäure nicht zur Energiegewinnung, sondern zur Bildung von in TNPA umformbaren Prostaglandinen verwendet wurde. Dies deutet auf eine Prostaglandinbildung hin, die von der Zusammensetzung der Ernährung abhängig ist.

5.4) Wirkung der Linolensäure auf den Prostaglandinumsatz

Entsprechend der Position der Doppelbindungen kann man mehrfach ungesättigte Fettsäuren nach ihrer Entstehung aus Ölsäure (18:1), Linolsäure (18:2 ω -6) oder α -Linolensäure (18:3 ω -3) einteilen. Thomasson (42) zeigte, daß sich diese in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden. Für die α -Linolensäure stellte er nur eine geringe biologische Aktivität bei einem Mangel an essentiellen Fettsäuren fest. Er nahm deshalb an, daß die Aktivität einer essentiellen Fettsäure von der Anwesenheit von cis-Doppelbindungen in der ω -6- und ω -9-Position, vom Methylenende her gerechnet, abhängt (ω 6, 9 Hypothese).

Weiter ist auch aus der Literatur bekannt, daß die drei Familien von Fettsäuren um das Enzymsystem für Kettenverlängerung konkurrieren (26). Die Anwesenheit von Δ -Linolensäure behindert die Umwandlung von Linolsäure in γ -Linolensäure. Dadurch wird im Tierversuch die Bildung von Prostaglandinen herabgesetzt (44). Holman und Mohrbauer konnten ebenfalls zeigen, daß die mehr ungesättigten Säuren (in unserem Fall die Δ -Linolensäure) eine stärkere Affinität zum Enzymsystem besitzen (26).

Bei Untersuchungen mit Ratten stellten sie fest, daß mit steigender Menge an Linolensäure im Futter der Gehalt an Linolensäure und Arachidonsäure im Gehirn abnahm. Man kann deshalb annehmen, daß in unserem Versuch die zusätzliche Gabe von 20 g Linolensäure durch die kompetitive Hemmung der mikrosomalen Enzyme eine verminderte Bildung von Dihomo- γ -linolensäure

aus Linolsäure bewirkt, die zu einer Senkung der Tetranorprostandisäureausscheidung um ungefähr ein Drittel der Ausgangswerte führt.

Unser Versuch zeigt, daß die Zufuhr von Linolensäure mit der Nahrung beim Menschen die in TNPA umformbaren Prostaglandinmetaboliten im 24 Stunden - Urin vermindert.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind für den Menschen essentiell, und ihr Fehlen in der Nahrung bewirkt Mangelercheinungen.

Beim Tier und auch beim Menschen wurde im Linolsäuremangel eine Verminderung des Wachstums, Hautveränderungen, Anämie, Thrombozytopenie, Verringerung der Thrombozytenaggregation, Fettleber, Wundheilungsstörungen, Infektneigung und Änderung der Nierenfunktion beschrieben. Frühzeitig zeigen sich Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung in den Plasmalipiden, wie sie von Holt (27), Hansen (24), Wiese (46) und Collins (7) beschrieben wurden. Diese Mangelercheinungen lassen sich durch Gabe von Linolsäure beheben, während alle anderen Fettsäuren, auch die γ -Linolensäure und die Arachidonsäure, nicht wirksam sind. Nicht nur durch Linolsäuremangel, sondern auch durch kurzfristige Änderung der Linolsäurezufuhr ließ sich eine Wirkung auf die Prostaglandinsynthese zeigen (51). Die bei Nahrungskarenz aus dem Fettgewebe freigesetzte Linolsäure genügt nicht, um die übliche Linolsäurekonzentration in den Blutlipiden aufrecht zu erhalten (48).

Unsere Resultate sind mit diesen Ergebnissen vereinbar. Zusätzlich zeigen unsere Befunde, daß die Freisetzung von Linolsäure aus dem Fettgewebe unter völliger Nahrungskarenz nicht ausreicht,

um die Ausscheidung von Prostaglandinmetaboliten im Urin konstant zu halten. Somit ist ein Zusammenhang zwischen Linolsäurezufuhr, Plasma-Linolsäurekonzentration und Prostaglandinbildung möglich.

Die Entdeckung, daß durch Prostaglandin E_1 die ADP induzierte Gerinnung von Blutplättchen beeinflusst wird (28, 29), eröffnet neue Fragen in der Erforschung der Entstehung der Arteriosklerose. Auf welche Weise eine linolsäurereiche Diät die PG-Bildung und die Funktion der Blutplättchen beeinflusst, ist noch weitgehend ungeklärt. Daher ist es interessant, vorher einige Wirkungen der Linolsäure zu erörtern: Linolsäure wird als essentielle Fettsäure mit der Nahrung zugeführt und im Fettgewebe gespeichert. Die Verfügbarkeit der Linolsäurefolgeprodukte, γ -Linolensäure, Arachidonsäure, hängt von der Ernährung und den zugeführten Nährstoffen ab. Bei gleicher Zufuhr mit der Nahrung ist die Konzentration der Linolsäure in den verschiedenen Geweben, zum Beispiel im Fettgewebe und in den Thrombocyten, unterschiedlich. Durch Linolsäurezufuhr wird die Aktivität des Desaturasesystems und der prostaglandinbildenden Enzyme beeinflusst. Die Befunde unseres Ernährungsversuches wiesen daraufhin, daß auch ein direkter Einfluß der Linolsäurezufuhr in der Nahrung auf die Prostaglandinbildung besteht.

Eine weitere Wirkung essentieller Fettsäuren fand Dyerberg, der bei den Eskimos, bei denen Myokardinfarkt selten ist, einen hohen Gehalt an Eicosapentaensäure (EPA) in Plasma und Blutplättchen feststellte (9). EPA kommt in Kabeljau-

leber vor und kann vom Menschen im begrenzten Maße aus Lino-
lensäure gebildet werden. In den Endothelzellen der Gefäßwän-
de wird EPA in Prostacyclin- I_2 umgewandelt, während unter die-
sen Bedingungen in den Thrombocyten Thromboxan- A_2 gebildet wird.
Prostacyclin ist ein Schutzfaktor der Blutgefäße. Es wirkt stark
thrombocytenaggregationshemmend und ist zugleich ein wirksamer
Vasodilator. Thromboxan- A_2 fördert dagegen die Thrombocytenag-
gregation, wirkt vasokonstriktorisch und scheint ein Gegenspie-
ler des Prostacyclinsystems zu sein.

EPA könnte demnach eine Hemmung der Blutplättchenaggregation,
und vielleicht auch der arteriellen Thrombose, entweder über
eine Hemmung der Bildung von Thromboxan- A_2 (8, 10), oder durch
eine Steigerung der Prostacyclin- I_2 -Bildung bewirken.

5.5) Circadiane Ausscheidung von Prostaglandin-Urinmetaboliten, die sich in TNPA umwandeln lassen

Die fraktionierte Sammlung in 8 Std.-Portionen ergab am ersten Tag der totalen Nahrungskarenz die höchsten TNPA-UM in der ersten Portion. Die Ausscheidung der PG-Urinmetaboliten nahm dann einheitlich in der zweiten Portion ab und erreichte in der Zeit von 23⁰⁰-7⁰⁰ die niedrigsten Werte, wobei die Abnahme in der Nachtperiode besonders deutlich ausfiel. Da die TNPA-Ausscheidung am zweiten Tag der O-Diät bei Versuchsperson A und C höher, bei Versuchsperson B gleich dem ersten Tag war, läßt sich aus dem Abfall der einzelnen Fraktionen am ersten Tag noch nicht auf eine allgemeine Abnahme der TNPA-Ausscheidung und damit der Prostaglandinsynthese schließen. Möglicherweise bestehen physiologische Circadian-schwankungen, da auch höchste und niedrigste Ausscheidungen mit größter und geringster körperlicher Aktivität zusammenfallen. Weiterhin ist dabei zu berücksichtigen, daß nach der ersten fraktionierten Sammlung die TNPA-UM in der Folgezeit abnahm. Die Abnahme während der Nachtperiode könnte dadurch verstärkt worden sein.

Am zweiten Tag der Ernährungsperiode mit 20 g Linolsäurezufuhr zeigten in einer fraktionierten Sammlung wieder zwei Versuchspersonen die höchsten TNPA-UM in der Zeit von 7⁰⁰-15⁰⁰. In der Periode von 15⁰⁰-23⁰⁰ nahmen die PG-Metaboliten im Urin weiter bei zwei Personen ab und blieben bei Versuchsperson A etwa gleich. In der Nachtperiode bot Versuchsperson A die höch-

ste TNPA-UM, während B mittlere und C die niedrigste Ausscheidung an TNPA-Metaboliten erzielte.

Da am nächsten Tag die PG-Metaboliten im Urin weiter anstiegen, dürfte hier wahrscheinlich ein physiologischer Tagesgipfel und eine geringere Ausscheidung in der Nacht von dem allgemeinen Anstieg der Prostaglandinmetaboliten im Urin überlagert worden sein.

6. Zusammenfassung

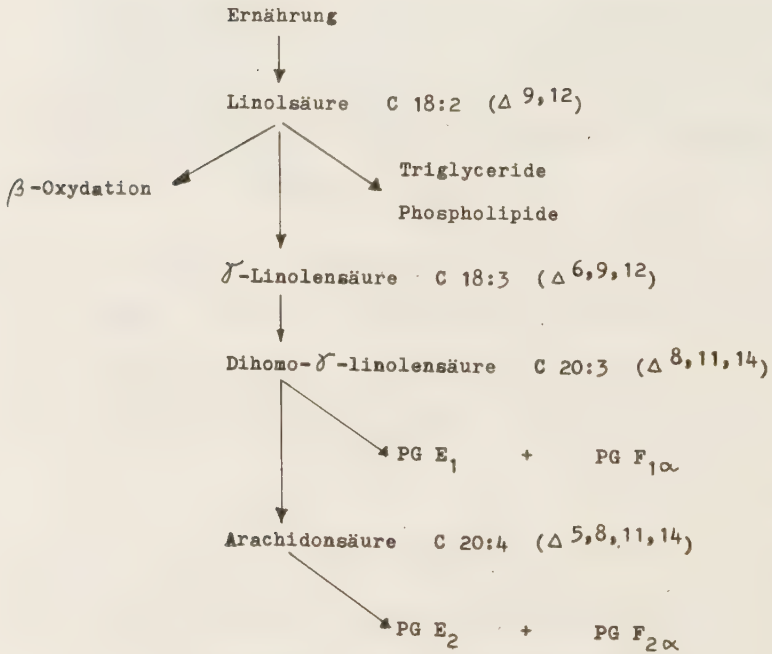
Durch gaschromatographische Bestimmung der Tetranorprostandinsäure im Urin (TNPA-UM), dem gemeinsamen Derivat der mengenmäßig bedeutendsten Prostaglandinurinmetaboliten, wurde die körpereigene Prostaglandinbildung beim Menschen unter totaler Nahrungskarenz und isolierter Kohlenhydrat-oder Fettzufuhr (328 kcal/die) untersucht.

Drei freiwillige gesunde Versuchspersonen wurden drei Tage lang jeweils unter absoluter Nahrungskarenz, isolierter Zufuhr von 80 g Kohlenhydraten oder 36 g Distelöl mit einem Linolsäuregehalt von 20 g untersucht. Zwei Versuchspersonen nahmen weitere 12 Tage zusätzlich zu einer herkömmlichen Kost 20 g Linolensäure zu sich.

Nach einem Ausgangswert von durchschnittlich $344\mu\text{g}$ nahm die Ausscheidung von PG-Metaboliten im 24 Std.-Urin erst am dritten Tag auf durchschnittlich $205\mu\text{g}$ ab. Nach drei Tagen isolierter Kohlenhydratzufuhr war die TNPA-UM Menge im 24 Std.-Urin mit einem Durchschnittswert von $280\mu\text{g}$ etwas höher als in der Vorperiode. In der Periode mit Linolsäurezufuhr stieg die Ausscheidung von TNPA-UM wieder an und erreichte am Ende einen Durchschnittswert von $405\mu\text{g}$. Nach Gabe von 20 g Linolensäure zusätzlich zu normaler Kost nahmen die TNPA-UM wieder auf $194\mu\text{g}$ und $203\mu\text{g}$ ab.

Die zweimalige fraktionierte Sammlung des Urins zeigt einen Circadianrhythmus, mit höheren Werten für die Zeit von $7^{00}-15^{00}$ und von $15^{00}-23^{00}$ und mit niedrigen Werten für die Zeit von $23^{00}-7^{00}$.

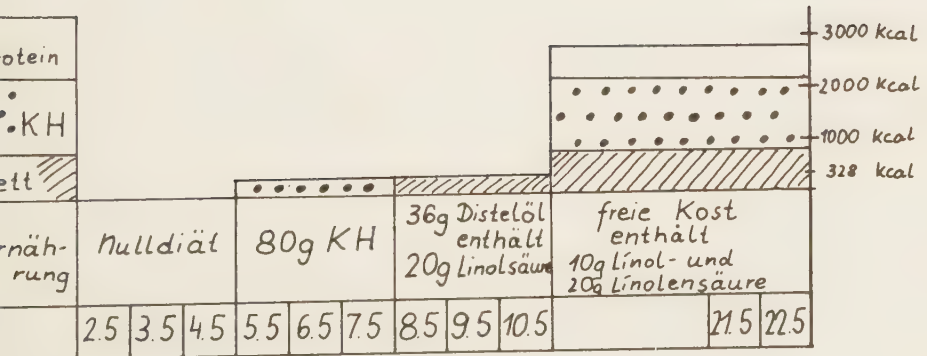
Abb. 1 Verstoffwechselung von Linolsäure im Organismus



Tab. 1

Versuchsperson	Geschlecht	Alter	Große [cm]	Gewicht [kg]
A	weibl.	26	173	75
B	weibl.	32	160	54
C	männl.	38	183	83

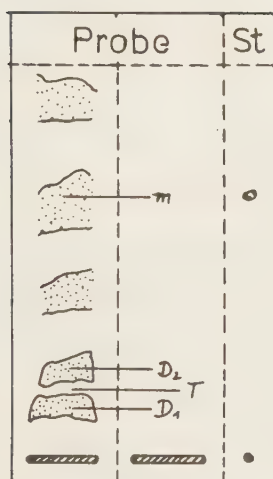
Abb. 2



Tab. 2 Ernährungsexperiment mit vollständiger Nahrungskarenz außer 36 g Distelölaufuhr oder 80 g Kohlenhydratzufuhr über jeweils 3 Tage, sowie herkömmlicher Kost mit 10 g Linolsäurezufuhr und 20 g Linolensäurezufuhr über jeweils 8 Tage

Nährstoffquelle:	Eiweiß	Kohlen- hydrate	Fett	Linolsäure	Linol säure
% des täglichen Energiebedarfs					
herkömmliche Kost	14	46	40	8	Spur
totale Nahrungs- karenz	0	0	0	0	0
80 g Kohlenhydrate	0	15	0	0	0
36 g Distelöl	0	0	15	8	0
herkömmliche Kost mit 10 g Linolsäure und 20 g Linolensäure	14	46	40	4	8

Abb. 3



Lokalisation der Bande des
Methylesters von $^3\text{HPGE}_4(\text{m})$
und des Methyl-Stearats (St).

Zwischen der Bande mit dem
Dimethylester der
Tridecan- (D_1) und
Tetradecandisäure (D_2)
befindet sich der
Dimethylester der
Tetranorprostandisäure (T)

URINPROBE

Kreatiningehalt $\approx 30\text{mg}$ $+ 17000\text{ dpm } ^3\text{HPGE}$ $+ \text{NaBH}_4$ mit HCl auf pH 3
einstellen

Amberlite - Ionenaustauscher

 $+ \text{HJ}$ Tetranorprostandisäure und reduziertes $^3\text{HPGE}_1$ $\text{Zn}/\text{MeOH}, \text{HCl}$

Tetranorprostandisäuredimethylester und

 $^3\text{HPGE}_1$ Derivat $100\mu\text{g}$ Dimethylester der Tridecandisäure $100\mu\text{g}$ Dimethylester der Tetradecandisäure

Dünnschichtchromatograph

Dünnschichtchromatographie

Methylester von
H PG E₂-Derivat
(Rf-Wert 0,7)



liquid-Scintillation-
Counter



Bestimmung der
Ausbeute

Tridecandisäuredimethylester
(Rf-Wert 0,25)

Tetranorprostandisäuredimethylester
Tetradecandisäuredimethylester
(Rf-Wert 0,40)



Gaschromatographie

Säule 1 Apiezon
Säule 2 PEGA



Tetranorprostandisäuregehalt
der Probe, bezogen auf
100 µg Tetradecandisäure



Tetranorprostandisäuregehalt der Urinprobe

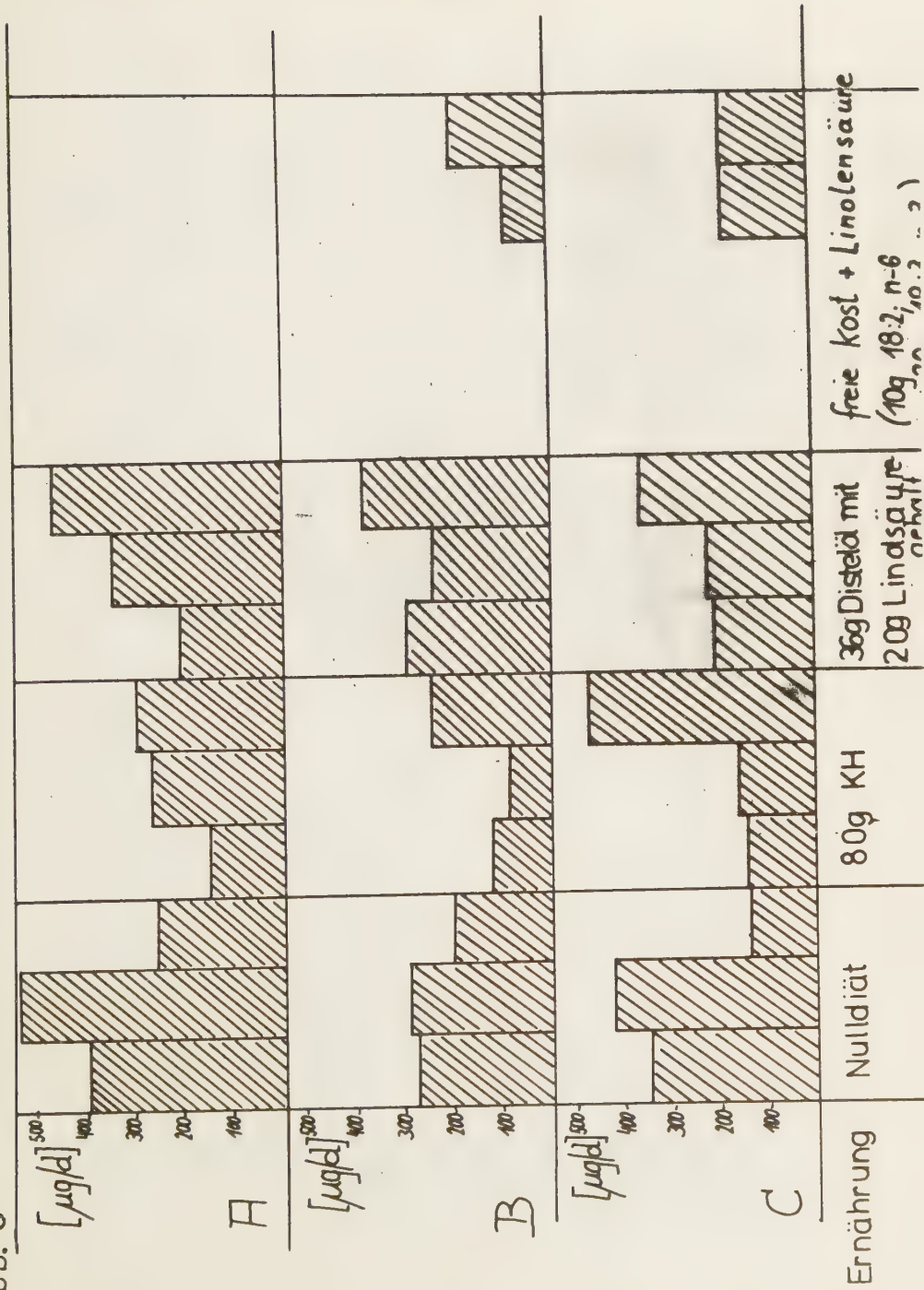


Tetranorprostandisäureausscheidung
im 24 Std-Urin

Versuchspersonen unter Nahrungskarenz, Kohlenhydrat-, Linol-,
und Linolensäurezufuhr

Ernährung	Nahrungs- Karenz			80g KH			36g Distelöl mit 20g 18:2, n-6			freie Kost (10g 18:2, n-6 + 20g 18:3, n-3)		
	400	549	268	153	271	307	212	352	471			
A												
7-15 ^{oo}	186							107				
15-23 ^{oo}	181							105				
23-7 ^{oo}	33							140				
B												
7-15 ^{oo}	285	297	208	130	94	253	292	244	392		97	203
15-23 ^{oo}	180							100				
23-7 ^{oo}	65							63				
	40							81				
C												
7-15 ^{oo}	346	429	140	141	159	485	214	229	364		193	194
15-23 ^{oo}	216							114				
23-7 ^{oo}	102							64				
	28							51				

Abb. 5



Literatur

1. Adam, O., Dill-Wiesner, M., Wolfram, G., Zöllner, N.:
Plättchenaggregation und Prostaglandinumsatz beim Menschen
unter definierter Linolsäurezufuhr mit Formeldiäten.
Res. Exp. Med. 177, 227-235 (1980)
2. Änggård, E., B. Samuelsson: Biosynthesis of prostaglandins
from arachidonic acid in guinea pig lung. J. biol. Chem.
240, 3518 (1965)
3. Änggård, E., B. Samuelsson: Purification and properties of
a 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase from swine lung.
Ark. Kemi 25, 283 (1966)
4. Ahrens, E. H. jr. und N. Spritz: Biochemical problems of
lipids. BBA library Vol 1, 303 (Amsterdam-London-New York
1963)
5. Almé, B., Hansson, G.: Analysis of metabolic profiles of
prostaglandins in urine using a lipophilic anion exchanger.
Prostaglandins 15, 200-217 (1978)
6. Bergström, S., H. Danielsson, B. Samuelsson: The enzymic
formation of prostaglandin E_2 from arachidonic acid.
Biochim. biophys. Acta 90, 207 (1964)
7. Collins, F. D., A. I. Sinclair, I. P. Royle, D. A. Coats,
A. T. Maynard, R. F. Leonard: Plasmalipids in human linoleic
acid deficiency. Nutr. Metabol. 13, 150 (1971)
8. Dyerberg J., Bang HO.: Dietary fat and thrombosis.
Lancet 1978; i: 152
9. Dyerberg J., Bang HO., Hjerne N.: Fatty acid composition of
the plasma lipids in Greenland Eskimos.
Am. J. clin. Nutr. 28, 958-966 (1975)

10. Dyerberg J., Bang HO.: α Linoleic acid and eicosapenta-
enoic acid (n-3) fatty acids for prevention of arterial
thrombosis. Lancet I, 199 (1980)
11. Fairhurst, B.J. und C. Waterhouse, Amer. J. Clin. Nutrition
13, 92 (1963)
12. Fleischmann, A. I., T. Hayton, M. L. Bierenbaum und P. Watson,
Lipids 3, 147 (1968)
13. Friedmann, Z., Seyberh, Lamberth, Oates.: Decreased pro-
staglandin E turnover in infants with essential fatty acid
deficiency.
Pediat. Res. 12, 711-714 (1978)
14. Fröhlich, T. C., Wilson, T. W., Sweetman, B. I., Smigel, M.,
Nies, A. S., Carr, K., Watson, I. T., Oates, I. A.:
Urinary prostaglandins. Identification and origin.
J. Clin. Invest. 55, 763-770 (1975)
15. Ganström, E., and Samuelsson, B.: J. Biol. Chem. 246, 7470-
7485 (1971)
16. Granström, E.: Eur. J. Biochem. 25, 581-589 (1972)
17. Granström, E., and Samuelsson, B.: J. Am. Chem. Soc. 94,
4380-4381 (1972)
18. Granström, E., Kindahl, H.: Radioimmunoassay for urinary
metabolites of prostaglandin F₂ : Prostaglandins 12, 759-783
(1976)
19. Green, K.: Biochim. Biophys. Acta 231, 419-444 (1971)
20. Hamberg, M., Metabolism of prostaglandins in rat liver
mitochondria. Europ. J. Biochem. 6, 135 (1968)
21. Hamberg, M., Samuelsson, B.: On the metabolism of prosta-
glandins E₁ and E₂ in man. J. Biol. Chem. 246, 6713-6721
(1971)

22. Hamberg, M.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 49, 720-726
(1971)
23. Hamberg, M.: Quantitative studies on prostaglandin synthesis in man. Anal. Biochem. 55, 368-378
(1973)
24. Hansen, A. E., M. E. Haggard, A. N. Boelsche, D. I. D. Adam, H.F. Wiese: Essential fatty acids in infants nutrition. J. Nutr. 66, 565 (1958)
25. Hirsch, J., J. Farquar, E. H. Ahrens jr., M. L. Peterson und W. Stoffel: Amer. J. Clin. Nutrition 8, 499 (1960)
26. Holman, R. T., H. Mohrbauer: A hypothesis involving competitive inhibitions in the metabolism of polyunsaturated fatty acids. Acta chem. scand. 17, 884 (1963)
27. Holt, L. E., H. C. Tidwell jr., C. M. Kirk, D. M. Cross, S. Neale: Studies in fat metabolism: fat absorption in normal infants. J. Pediat. 6, 427 (1935)
28. Kloeze, J.: Influence of prostaglandins on platelet adhesiveness and platelet aggregation. In: Zit. S. 221
29. Kloeze, J. : Relationship between chemical structure and platelet aggregation activity of prostaglandins. Biochim. biophys. Acta 187, 285 (1969)
30. Lands, W. E. M., B. Samuelsson: Phospholipid precursors of prostaglandins. Biochim. biophys. Acta 164, 426 (1968)
31. Mead, J. F.: The metabolism of polyunsaturated fatty acids. Amer. J. clin. Nutrition 8, 55 (1960)
32. Mentz, P., Forster, W. : The influence of unsaturated fatty acids on prostaglandin release in isolated perfused Guinea pig hearts. Prostaglandins 14, 173-179 (1977)

33. Mohrbauer, H. , R. T. Holman: Alteration of the fatty acid composition of brain lipids by varying levels of dietary EFA
J. Neurochem. 10, 523 (1963)
34. Nijkamp, F. P., Mocada, S. White, H. L. Vane, J. R.:
Diversion of prostaglandin endoperoxide metabolism by selective inhibition of thromboxane A₂ biosynthesis in lung, spleen, or platelets. Eur. J. Pharmacol. 44, 179-186 (1977)
35. Nugteren, D. H.: The enzymic chain elongation of fatty acids by rat liver microsomes. Biochim. biophys. Acta 106, 280 (1965)
36. Nugteren, D. H.: The determination of prostaglandin metabolites in human urine. J. Biol. Chem. 250, 2808-2812 (1975)
37. Peskar, B. M.: On the synthesis of prostaglandins by human gastric mucosa and its modification by drugs.
Biochim. biophys. Acta 487, 307-314 (1977)
38. Seyberth, H. W., Oelz, O., Kennedy, T., Sweetman, B.I., Danon, A., Fröhlich, I.C., Heimberg, M., Oates, I.A.:
Increased arachidonate in lipids after administration to man: effects on prostaglandin biosynthesis.
Clin. Pharmacol. Ther. 18, 521-529 (1975)
39. Seyberth, H. W., Sweetman, B. J., Fröhlich, I. C., Oates, I. A.:
Quantification of the major urinary metabolite of the E prostaglandins by mass spectrometry: evaluation of the methods application to clinical studies.
Prostaglandins 11, 381-388 (1976)
40. Stoffel, W.: Über Biosynthese und biologischen Abbau hoch- ungesättigter Fettsäuren. Naturwissenschaften 53, 622 (1966)
41. Svanborg, K. and Bygdeman, M.: Eur. J. Biochem. 28, 127-135 (1972)
42. Thomasson, H. J.: Biological standardization of essential fatty acids. Int. Z. Vitaminforsch. 25, 62 (1953)

43. Van Dorp, D. A., R. K. Beerthuis, D. H. Nugteren, H. Vonkeman:
The biosynthesis of prostaglandins.
Biochim. biophys. Acta 90, 204 (1964)
44. Van Dorp, D. A.: Essentielle Fettsäuren und Prostaglandine.
Naturwissenschaften 56, 124 (1964)
45. Vonkeman, H., D. A. van Dorp: The action of prostaglandin
synthetase on 2-arachidonyl-1-glycerol-3-phosphate.
Biochim. biophys. Acta 164, 430 (1968)
46. Wiese, H. F., A. E. Hansen, D. I. D. Adam: Essential fatty
acids in infant nutrition. J. Nutr. 66, 345 (1958)
47. Wolfram, G., Zumtobel, V., Zöllner, N.: Die Bedeutung der
essentiellen Fettsäuren für Patienten mit einer akuten, schwe-
ren Krankheit. In: Fettemulsionen in der parenteralen Ernäh-
rung, Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 103,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer- Verlag 1972
48. Wolfram, G., Zöllner, N.: Der Linolsäurebedarf des Menschen.
In: Polyenfettsäuren. Wiss. Veröff. DGE 22, S. 51-60 (1971)
49. Wolfram, G., Eckart, J., Zöllner, N.: Linolsäureabfall in den
Lipidfraktionen des Serums bei akuten, schweren Krankheiten.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 82, 859-862 (1976)
50. Zöllner, N., Eberhagen, D.: Untersuchung und Bestimmung der
Lipoide im Blut. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965
51. Zöllner, N., und G. Wolfram: Z. ges. exp. Med. 146, 89 (1968)
52. Zöllner, N., O. Adam, G. Wolfram: The influence of linoleic
acid intake on the excretion of urinary prostaglandin metabolites.
In: Res. Exp. Med. 175, 149-153 (1979)
53. Zusman, R. M., Keiser, H. R.: Prostaglandin E_2 biosynthesis
by rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture.
J. Biol. Chem. 252, 2069-2071 (1977)

Lebenslauf

Am 13. Januar 1955 wurde ich, Reinhold Sebastian Wallner, als Sohn des Lehrers Josef Wallner und seiner Gattin Magdalena Wallner in Kelheim geboren.

Dort wurde ich 1961 in die Volksschule Hohenpfahl eingeschult.

1966 wechselte ich an das Donau-Gymnasium-Kelheim, das ich im Juni 1975 mit der allgemeinen Hochschulreife verließ.

Vom 1. Juli bis 15. Dezember 1975 leistete ich meinen Grundwehrdienst ab, aus dem ich wegen meines Studiums vorzeitig entlassen wurde.

Am 27.11.1975 wurde ich an der Medizinischen Hochschule Hannover eingeschrieben und legte am 31.8.1977 die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ab.

Danach wechselte ich am 17.10.1977 an die Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im August 1978 den ersten und im August 1980 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand.

Am 12.10.1981 legte ich den mündlichen Teil und am 13.10.1981 den schriftlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg ab.

Am 4.1.1982 trat ich als Stabsarzt den Rest meines Grundwehrdienstes an.

Herrn Prof. Dr. G. Wolfram danke ich sehr für die Überlassung des Themas und die Korrektur der Arbeit.

Sehr herzlich möchte ich auch Herrn Dr. O. Adam für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Ausarbeitung danken. Für ihre Mithilfe und Beratung bei den Laborarbeiten gilt mein besonderer Dank Frau Fischer.

